

症 例 報 告

穿孔性腹膜炎で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor の1例

正 宗 克 浩，安 藤 道 夫，開 野 友佳理，井 内 正 裕，喜 多 良 孝，
三 宮 建 治，佐木川 光

阿南共栄病院外科

(平成15年3月17日受付)

(平成15年4月11日受理)

穿孔性腹膜炎で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例を経験した。症例は64歳，男性。急激な腹痛を主訴として来院。Treitz 靱帯から約20cm の空腸壁に径6 cm大の腫瘤を2個認め，そのうち1個が穿孔していた。そのほか，腹腔内には径3 cm大までの腫瘤が播種していた。病理組織学的所見で紡錘状の腫瘍細胞の増殖とも34/HPFの核分裂像が見られ，免疫染色でc-kit・CD34陽性，αSMA・S100陰性であったため，“gastrointestinal stromal tumor, uncommitted type”と診断した。

本邦での広義のGISTの穿孔例は，自験例を含め20例（うち，狭義のGISTは9例）であり，小腸14（5）例，大腸3（3）例，胃3（1）例と小腸に多かった。小腸GISTは悪性度が高く，穿孔の危険性も高いと思われた。

消化管の間葉系腫瘍は，従来，筋原性腫瘍と神経原性腫瘍に分類されてきた。しかし，そのどちらにも含まれない特徴を持つ腫瘍が存在することから，gastrointestinal stromal tumor（以下GIST）という概念が提唱され¹⁾，近年，報告例が急増している。今回我々は穿孔性腹膜炎で発症した小腸GISTの1例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

入院時所見：身長165cm，体重55kg。結膜に貧血，黄疸はなく，表在リンパ節は触知しなかった。胸部に異常所見は認められなかったが，腹部全体に筋性防御，Blumberg's signを認め，腸雑音は聴取されなかった。

入院時臨床検査所見（表1）：白血球が2,900/mm³と低下していたが，貧血はなかった。血清総蛋白が5.8g/dlと低下しており，CRPが4.9mg/dlと増加していた。

腹部単純X線所見：腹痛が強く立位はとれなかった。臥位で右側腹部の一部に小腸ガスを認めた。

腹部CT所見：両側横隔膜下に腹水の貯留を認め，肝・胃周囲にfree airが見られた（図1a）。骨盤内に小腸を巻き込むように径6 cm大のlow density massが見られ，massの内部に泡沫状のガスが認められた（図1b）。

以上から，小腸穿孔による穿孔性腹膜炎・腹腔内膿瘍の診断で，同日当科に紹介され緊急手術となった。

手術所見（図2）：腹腔内には白く混濁した腹水が中等量みられ，大網，小腸などが骨盤内に癒着していた。癒着を剥離すると径6 cm大の腫瘤が2個認められ，そのうち1個が穿孔していた。穿孔していた腫瘤は嚢状であり，術前の腹部CT検査で認められたlow density mass

表1 入院時臨床検査所見

WBC	2,900 /mm ³	T-Bil	0.7 mg/dl
RBC	513 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	11 mg/dl
Hb	14.3 g/dl	Cre	0.55 mg/dl
Ht	41.3 %	Na	137 mEq/l
Plt	33.1 × 10 ⁴ /mm ³	K	3.5 mEq/l
		Cl	104 mEq/l
TP	5.8 g/dl	CRP	4.9 mg/dl
AST	22 IU/l	s-AMY	125 IU/l
ALT	13 IU/l	u-AMY	974 IU/l
LDH	133 IU/l	FBS	154 mg/dl

症 例

患者：64歳，男性。

主訴：全身倦怠感，腹痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002年5月初めから全身倦怠感があった。

2002年6月13日深夜，急激な腹痛が出現し当院内科受診，入院となった。

と考えられた。これらの腫瘍は、Treitz 靱帯から約20cmの空腸壁にあり、そのほか、腹腔内には径3 cm大までの腫瘍が多数散在していた。穿孔したものの以外は全て淡黄白色で弾性硬の腫瘍であり、腫瘍の性状から小腸 GIST の穿孔と腹腔内播種と考えられたため、腫瘍を含めた小腸切除を行い、播種した腫瘍は可及的に摘出した。

切除標本 (図3): 径6 cm大で嚢状の腫瘍と、6.0×5.5cm大で白色充実性の腫瘍が隣接して空腸壁に存在していた。それぞれ個別の被膜を有しており、別々の腫瘍と考えられた。嚢状の腫瘍には径8 mm大の穿孔が認められ、空腸内腔と交通していた。充実性腫瘍には空腸内腔との交通はみられなかった。

病理組織学的所見: 紡錘状の腫瘍細胞が索状で密に増殖しており、核分裂像も3/4/high-power fields (HPF) 見られた (図4a)。免疫染色で c-kit が陽性で (図4b)、CD34陽性、 α -smooth muscle actin (SMA) 陰性、S 100

陰性であり、“gastrointestinal stromal tumor, uncommitted type” と診断した。

術後経過: 術後6日目から経口摂取を開始し、術後22日目に退院となった。現在当科外来で経過観察中であるが、8ヵ月間再発の徴候は認めていない。

考 察

消化管の間葉系腫瘍は、従来は、主として筋原性腫瘍と神経性腫瘍に分類されてきたが、免疫組織化学や電子顕微鏡による解析が進むにつれて、明らかな平滑筋細胞や神経細胞への分化を示さない細胞由来と考えられる腫瘍の存在が推測されるようになった。そして、これらを

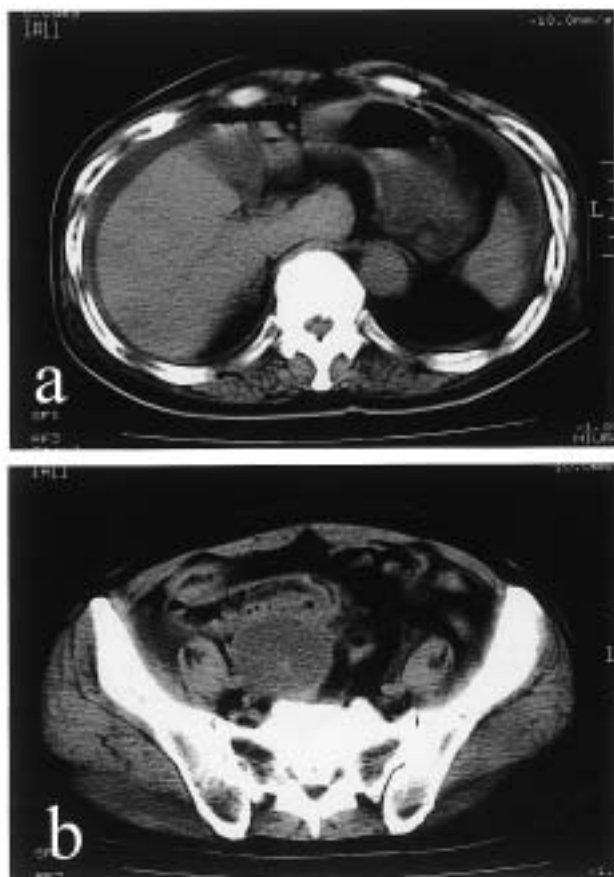


図1 腹部CT検査

- a: 両側横隔膜下に腹水の貯留を認め、肝・胃周囲に free air が見られた。
b: 骨盤内に径6 cm大の low density mass が見られ、内部に泡沫状のガスが認められた。

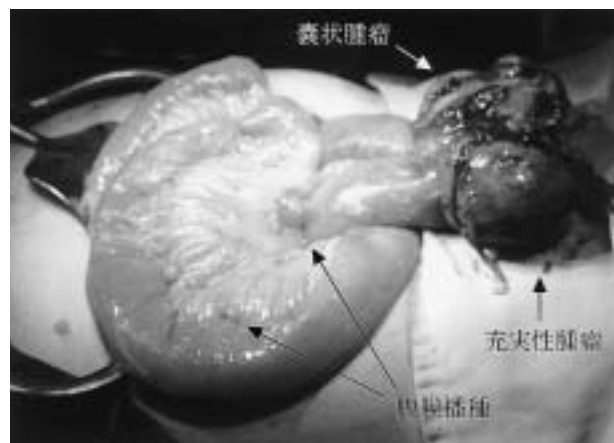


図2 手術所見

空腸壁に、それぞれ径6 cm大の嚢状腫瘍と充実性腫瘍を認め、骨盤内に癒着していた。嚢状腫瘍が穿孔しており、腹膜播種も認められた。

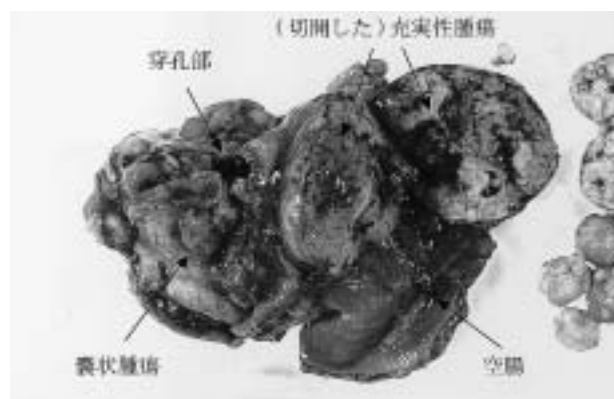


図3 切除標本

腫瘍は、径6.0cm大、嚢状で小腸内腔と交通していた。隣接する腫瘍は充実性であり、それぞれ個別の被膜を有していた。

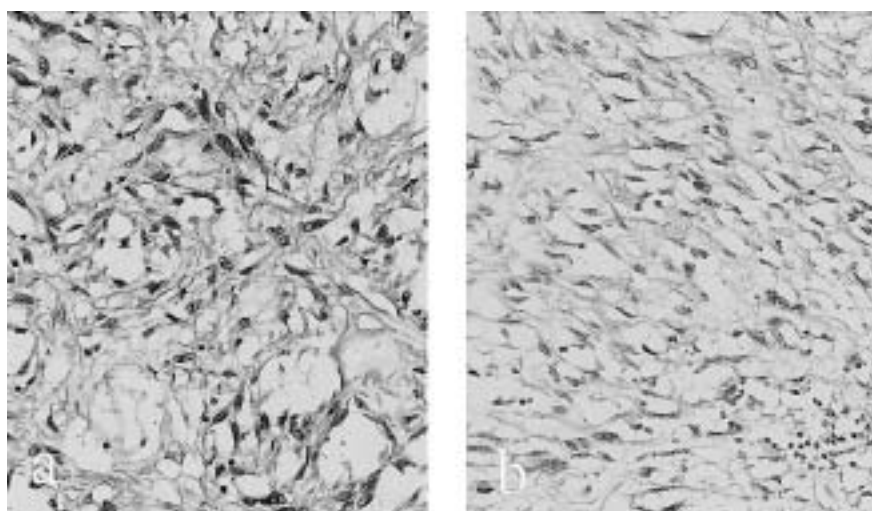


図 4

a : 病理組織学的所見：紡錘状の腫瘍細胞が索状に密に配列していた。(HE × 200)
b : 免疫組織化学所見：c-kit 陽性。(× 200)

包括する意味合いで GIST (広義の GIST) という中立的な名称が提唱された。さらに Rosai²⁾ は筋原性マーカーである desmin や α -smooth muscle actin (α -SMA), 神経原性マーカーである neuron-specific enolase や S 100 蛋白などへの反応性から GIST を ①平滑筋細胞への分化を示すもの (smooth muscle type : SM 型), ②神経系細胞への分化を示すもの (neural type : N 型), ③平滑筋細胞と神経系細胞の両方への分化を示すもの (combined smooth muscle-neural type : CSMN 型), ④いずれの分化もみられないもの (uncommitted type : U 型) に分類した。一方で, GIST の多くが血液幹細胞のマーカーである CD34 を発現することが報告され³⁾, これに基づき, いずれの分化も示さないより未熟なもの (uncommitted に相当) のみを狭義の GIST とするようになり¹⁾, 一般的になっている。また, 最近, 廣田ら⁴⁾ や Chan は⁵⁾ 消化管自律運動のペースメーカーとして働く Cajal の介在細胞由来の腫瘍が従来の GIST の大部分を占め, その発生に癌の原因遺伝子である c-kit 遺伝子の異常が関与することを見出した。そして, c-kit または CD34 のいずれかが陽性のものを GIST と定義するのが妥当としている。

穿孔により発症した GIST の本邦報告例を検索した (表 2)^{6, 11)}。GIST の概念が提唱されてきたのが近年であるため 1999 年以降の報告例のみであったが, 広義の GIST で学会抄録も含め 19 例が集計できた。自験例を含めた 20 例 (うち, 狭義の GIST は 9 例) では, 平均年齢

は 58.5 歳であり, 男性 12 例, 女性 8 例であった。部位では小腸 14 例 (70%), 大腸 3 例 (15%), 胃 3 例 (15%) で小腸に多かった。狭義の GIST だけみると, 平均年齢は 55.7 歳で, 男性 4 例, 女性 5 例であった。部位では小腸 5 例 (56%), 大腸 3 例 (33%), 胃 1 例 (11%) で小腸, 大腸に多い傾向にあった。狭義の GIST は, 60% が胃に発生し, 小腸には 30%, その他の部位が 10% であるとされており¹²⁾, 胃と小腸を比較した場合, 小腸 GIST の方が発生頻度が低いにもかかわらず, 穿孔例が多い。また, 大腸 GIST の発生頻度は 5% 程度であるのに, 穿孔例の 33% を占めており, 小腸と大腸の GIST は, 胃の GIST と比べて穿孔しやすいと考えられる。自験例では, 腫瘍が小腸内腔と交通をもったことにより, 消化液や細菌感染により腫瘍内部が壊死に陥り, 壁の菲薄化によって穿孔したものと考えられた。ほぼ同じ大きさで, 小腸内腔と交通をもっていなかった隣接する腫瘍の内部には, 空洞形成がなかったことから, 腫瘍の増大による中心壊死が原因となった可能性は低いと思われた。腫瘍の穿孔の可能性は, 小腸や大腸原発にしる胃原発にしる同様であると思われるが, 小腸や大腸の方が壁が薄く周囲臓器による被覆も少ないため, 腫瘍の穿孔が消化管穿孔に直結する可能性が高いかもしれない。また, 小腸の GIST は胃に比べて悪性度が高い^{12, 16)} ことも関係があると思われる。

GIST の良悪性の診断には, 転移や浸潤の程度が最も重要であるが, 一般的には, 腫瘍径, 細胞密度, 核分裂

表 2 穿孔により発症した GIST の本邦報告例

	報告者	年次	年齢	性別	部位	大きさ (cm)	核分裂像	Rosai ²⁾ の分類**
1	堀田ら ⁶⁾	1999	36	女	小腸	2.5×2.4	なし	U 型
2	高橋ら	1999	69	女	大腸			U 型
3	杉戸ら ⁷⁾	2000	51	男	小腸	5.5×4.0	13/10HPF*	SM 型
4	橋爪ら	2000	74	女	胃	15		
5	玉井ら	2000	58	男	小腸	14.0×13.4		SM 型
6	船木ら	2000	68	女	胃	8.5×5.0		U 型
7	Kitabayashi ら ⁸⁾	2001	75	男	胃	15×11	5/10HPF	CSMN 型
8	原田ら	2001	59	男	小腸	17×13	なし	U 型
9	河本ら	2001	29	女	小腸	7		
10	和田ら	2001	77	男	小腸			
11	佐野ら	2001	59	男	小腸	6×6	1/10HPF	U 型
12	村岡ら	2001	57	男	小腸	(鶏卵大)		
13	川野ら	2001	51	男	小腸	5		SM 型
14	中原ら	2001	52	男	大腸	3.0×2.5	軽度	U 型
15	鷲田ら ⁹⁾	2002	78	男	小腸	12×11	3/50HPF	CSMN 型
16	和城ら ¹⁰⁾	2002	59	女	小腸	8×8	0/1/10HPF	U 型
17	村上ら ¹¹⁾	2002	35	女	大腸	9.0×6.5	25/50HPF	U 型
18	舟田ら	2002	67	女	小腸	12×11	一部	
19	諸橋ら	2002	51	男	小腸	(小児頭大)		
20	自験例	2003	64	男	小腸	6.0×5.5	3/4/HPF	U 型

* HPF : high-power fields

** SM : smooth muscle, CSMN : combined smooth muscle-neural, U : uncommitted

像などから鑑別されている。腫瘍径が 5 cm 以上で、10 HPF で 5 個以上の核分裂像が見られるものは悪性度が高いとされている^{1,13,14)}。しかし、50HPF あたり 5 個以上で悪性とする報告もあり^{15,16)}、未だ診断基準は確立していない。自験例は、6.0×5.5cm の大きさで、3/4/HPF の核分裂像が見られており、腹膜播種も見られたことから高度悪性であった。

治療に関しては、近年まで化学療法、放射線療法の効果は期待できず、外科的切除が唯一の治療法であった。しかし、2001 年、Joensuu ら¹⁷⁾は、c-kit 陽性の胃原発悪性 GIST の肝・腹膜転移症例に対し、慢性骨髄性白血病の治療薬である ST1571 (Imatinib : Glivec, Novartis) を経口投与し、劇的な効果を得たと報告した。Oosterom ら¹⁸⁾による、GIST 転移例に対する ST1571 治療の多施設共同研究 (第 1 相試験) の結果では、36 例中 25 例に効果があり、そのうち 10 例が完全寛解をしている。自験例は、現在のところ再発の徴候はないが、腹膜播種症例でもあり早晚再発してくると思われる。ST1571 の投与が必要となると思われる。ST1571 は米国・欧州では GIST の治療薬としても追加承認されており、日本でも早期の追加承認が待たれるところである。

文 献

- 1) Miettinen, M., Virolainen, M., Sarlomo-Rikala, M.: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19 : 207-216, 1995
- 2) Rosai, J.: Gastrointestinal tract. "Stromal tumors.", In: Ackerman's surgical pathology, 8th edition, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, 1996, pp. 645-647
- 3) Mikhael, A.I., Bacchi, C.E., Zarbo, R.J.: CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl. Immunohistochem.*, 2 : 89-93, 1994
- 4) Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., et al.: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279 : 577-580, 1998
- 5) Chan, J.K.: Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT) implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of

- gastrointestinal diseases?. *Adv. Anat. Pathol.*, 6 : 19 40 ,1999
- 6) 堀田洋介, 加治正英, 木村寛伸, 前田基一 他: 穿孔をきたし発見された小腸原発 gastrointestinal stromal tumor(GIST)の 1 例 . 北陸外科学会誌 ,18 : 41 44 ,1999
- 7) 杉戸伸好, 小林俊三, 田中宏紀, 江口武史 他: 急性腹膜炎を呈した Gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 名古屋市立病院紀要 ,23 : 53 55 2000
- 8) Kitabayashi, K., Seki, T., Kishimoto, K., Saitoh, H., *et al.* : A spontaneously ruptured gastric stromal tumor presenting as generalized peritonitis : Report of a case. *Surg. Today* ,31 : 350 354 2001
- 9) 鷺田昌信, 西平友彦, 金子猛, 石井隆道 他: 精査中に腹膜炎を合併した小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,63 : 128 131 2002
- 10) 和城光庸, 河木潤, 片岡雅章, 佐野渉: 消化管穿孔にて発症した gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 日臨外会誌 ,63 : 2930 2933 2002
- 11) 村上真基, 森川明男, 飯島智, 鈴木彰 他: S 状結腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . 日消外会誌 ,35 : 1717 1720 2002
- 12) Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M. Lasota, J. : Gastrointestinal stromal tumors. : recent advances in understanding of their biology. *Hum. Pathol.*, 30 : 1213 1220 ,1999
- 13) Goldblum, J.R., Appelman, H.D. : Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19 : 71 80 , 1995
- 14) Franquemont, D.W. : Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Clin. Pathol.*, 103 : 41 47 ,1995
- 15) Amin, M.B., Ma, C.K., Linden, M.D., Kubus, J.J., *et al.* : Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am. J. Clin. Pathol.*, 100 : 428 432 ,1993
- 16) 高見元敬, 藤田淳也, 塚原康生, 柴田高 他: GIST の臨床的取り扱い . 胃・小腸を中心に . 胃と腸 ,36 : 1147 1156 2001
- 17) Joensuu, H., Roberts, P.J., Sarlomo-Rikala, M., Andersson, L.C., *et al.* : Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Engl. J. Med.*, 344 : 1052 1056 , 2001
- 18) Oosterom, A.T., Judson, I., Verweij, J., Stroobants, S., *et al.* : Safety and efficacy of imatinib(ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours : a phase I study. *Lancet* ,358 : 1421 1423 2001

A case of gastrointestinal stromal tumor of the small intestine with perforation

Katsuhiro Masamune, Michio Andou, Yukari Harino, Masahiro Iuchi, Yoshitaka Kita, Kenji Sannomiya, and Hikaru Sakikawa

Department of Surgery, Anan Kyoei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) with perforation in the jejunum and peritoneal dissemination. A 64 year-old man admitted our hospital with severe abdominal pain. He had findings of panperitonitis and the abdominal CT examination revealed free air and an intraabdominal abscess. We suspected perforation of the small intestine and operated. There were two adjacent tumors (6cm in diameter each) of the jejunum and peritoneal dissemination, and one of them was perforated. We performed a jejunojejunostomy and resected as all disseminated tumors as possible. Histopathological findings showed that the tumors were composed of spindle cell proliferation with three or four mitoses per high-power fields (HPF). Because tumor cell were positive for c-kit and CD34, and negative for alpha-smooth muscle actin and S-100 immunohistochemically, we diagnosed these tumors as “malignant GIST of small intestine, uncommitted type”.

Perforation of GIST is rare. Only 20 cases of GIST with peritonitis due to perforation have been reported in Japan, including the present case. Of 20 cases, 14 were small intestinal GIST. Small intestinal GIST should be recognized as a high-risk group of malignancy and perforation.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), uncommitted type, malignant, perforation, small intestine